DER EINFLUSS DES P/S-QUOTIENTEN AUF DIE PHOSPHATIDE DER SERUMLIPOPROTEINE BEI FETTARMER ERNÄHRUNG

Susanne Schaffer

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Der Einfluß des P/S-Quotienten auf die Phosphatide der Serumlipoproteine bei fettarmer Ernährung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Schaffer

aus

Pöcking

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Wolfram

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

Der Einfluß des P/S-Quotienten auf die Phosphatide der Serum-lipoproteine bei fettarmer Ernährung.

I. EINLEITUNG

II. METHODEN
1. Versuchspersonen
2. Ablauf des Versuchs
3. Phosphatid-Bestimmung
4. Festwinkelrotor
5. Ausschwingrotor

III. ERGEBNISSE
1. Allgemein
2. Versuchspersonen
3. Gesamtserum
4. Die Lipoprotein-Fraktionen
a) VLDL (very low density Lipoproteins)
b) LDL (low density Lipoproteins)
c) HDL (high density Lipoproteins)

IV. DISKUSSION
1. Allgemein
2. Versuchspersonen
3. Bedeutung der Phosphatide
4. Gesamtserum
5. Die Lipoprotein-Fraktionen
a) VLDL
b) LDL
c) HDL
6. Schlußfolgerung für die Diät

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURNACHWEIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0038

I. E I N L E I T U N G

Unter den Mangelbedingungen der Kriegs- und Nachkriegszeit in Europa gab es in der Bevölkerung nahezu keine Herzinfarkte, keinen schweren Diabetes mellitus und keine Gicht. Mit zunehmend steigendem Lebensstandard, mit immer besserer und kalorienreicherer Ernährung nahm in den folgenden Jahren die Atherosklerose mit ihren Folgekrankheiten das Ausmaß einer weitverbreiteten Seuche an. Langzeitstudien am Menschen in aller Welt, wie zum Beispiel die bekannte prospektiv-epidemiologische Framingham-Studie aus Amerika, die 1949 gestartet wurde, und Langzeituntersuchungen in Skandinavien, haben immer wieder die Korrelation erhöhten Blutfettgehalts mit einem signifikant vermehrten Auftreten von coronaren Herzkrankheiten (Coronarinsuffizienz, Angina pectoris, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod) deutlich gemacht. Bei Männern mit einem Cholesterinspiegel von über 260 mg/100 ml traten dreimal häufiger coronare Herzkrankheiten auf als bei Männern mit einem Cholesterinspiegel von unter 200 mg/100 ml (14).

Die Zusammenhänge zwischen Fettstoffwechselstörungen und Angiopathien erfordern genaue Analysen der Hyperlipoproteinämien, ihre Systematisierung und Methodik der Erfassung von Fettstoffwechselstörungen. Labormäßig arbeitet man mit Elektrophorese, Ultrazentrifuge und Nativbestimmungen der Blutlipide.

Hoppe Seyler beobachtete 1870, daß sich Plasmalipide mit organischen Lösungsmitteln wie Diäthyläther nur unvollständig extrahieren lassen und daß sich im Plasma keine Emulsionen finden, wie man sie von Fett im Wasser kennt. 1901 wurde von Nerking das Vorhandensein von Protein-Lipid-Komplexen im Plasma postuliert. 1929 isolierte Macheboeuf die erste Lipoproteinfraktion mit Konstanter Protein-Lipid-Zusammensetzung aus Pferdeserum (26).

Plasmalipoproteine sind makromolekulare Komplexe aus den wasserunlöslichen Lipiden und spezifischen Proteinen. Sie sind das Transport-

vehikel für die drei Plasmalipide, Triglyceride, Cholesterin und Phosphatide, die sich in unterschiedlicher Konzentration über das Plasmalipoprotein-Spektrum verteilen. Zusätzlich transportieren die Lipoproteine karotinoide und fettlösliche Vitamine. Lediglich die freien Fettsäuren, die sich durch eine schnelle Umsatzrate mit einer Plasma-Halbwertzeit von ein bis drei Minuten auszeichnen, und Lysolecithin, eine Phosphatid-Fraktion, werden an Albumin gebunden.

Die Plasmalipoproteine spielen eine sehr wichtige Rolle in der Differenzierung und in den pathophysiologischen Erwägungen der primären (familiären) und sekundären Hyperlipoproteinämien (29). Nach Fredrickson lassen sich die Hyperlipoproteinämien in sechs Gruppen unterteilen, die sich in ihrem Plasmalipoproteinmuster von einander unterscheiden. Bedingt durch die unterschiedliche Zusammensetzung lassen sich vier verschiedene Banden im elektrophoretischen Feld auftrennen.

Die Chylomikronen mit einem Proteinanteil von 1 % bleiben an der Auftragsstelle liegen. Sie sind die Transportvehikel der exogenen Triglyceride. Sie finden sich beim Gesunden nur postprandial.

Der Teil der VLDL-Fraktion, der Ultrazentrifugen-Fraktion mit der geringsten Dichte, mit einem Proteinanteil von 5 - 10 %, wandert in der Position der α_2-Globuline und wird deshalb als α_2 - oder prä-ß-Lipoproteinfraktion bezeichnet. Die Synthese erfolgt in der Leber. Es werden vorwiegend endogene Triglyceride transportiert.

Die LDL-Fraktion, mit einer höheren Dichte als die VLDL, einem Proteinanteil von 25 %, wandert in der Position der ß-Globuline und wird somit als ß-Lipoprotein-Fraktion bezeichnet. Vermutlich entsteht sie durch stufenweisen Abbau der VLDL (26). Es wird hauptsächlich Cholesterin transportiert.

Die HDL-Fraktion, die Ultrazentrifugen-Fraktion mit der höchsten Dichte, einem Proteinanteil von 45 %, wandert in der Position der α - Globuline, daher α - Lipoprotein-Fraktion. Ihre Herkunft ist nicht eindeutig geklärt, möglicherweise entstehen sie durch Abbau von LDL und VLDL (26). Die Phosphatide, die in allen Lipoprotein-Fraktionen vorkommen, haben hier mit ungefähr 30 % ihre höchste Konzentration. Auffallend ist, daß die α-Lipoproteine im Gegen-

satz zu den anderen Fraktionen von Fettstoffwechselstörungen wenig erfaßt werden. Frauen zeigen eine höhere HDL-Konzentration als Männer, die VLDL- und die LDL-Konzentrationen sind bei Männern höher. Während die HDL-Konzentration keine eindeutige Altersbeziehung aufweist, steigt die Konzentration von LDL bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter, wobei die maximale Konzentration bei Männern etwa zehn Jahre früher erreicht wird als bei Frauen, die bis zur Menopause im allgemeinen vor einer Hyper-ß-Lipoproteinämie und damit Hypercholesterinämie geschützt sind. Die VLDL verhalten sich ähnlich wie die LDL(26).

Eine dritte Klassifizierungsmöglichkeit der Plasmalipoproteine berücksichtigt die Heterogenität der Fraktionen bezüglich ihrer Proteinanteile, der sogenannten Apolipoproteine. Es gibt wenigstens drei verschiedene Apolipoproteine: Apo A, Apo B, Apo C. Die VLDL weisen alle drei Apolipoproteine auf, die LDL überwiegend Apo B, die HDL Apo A und in Spuren Apo C. Apo C hat eine hohe Phosphatid-Bindungskapazität.

Bei verschiedenen Hyperlipoproteinämien findet man bei kaum veränderter Fettzusammensetzung eine Beteiligung anderer Proteine zusätzlich zu den Apolipoproteinen. Zum Beispiel tritt bei Cholostase ein LDL auf, das wegen seiner atypischen Proteinzusammensetzung als Lipoprotein X bezeichnet wird (28). Bei der primär biliären Lebercirrhose, einem ätiologisch ungeklärten Krankheitsbild, das fast nur bei älteren Frauen vorkommt, findet man die stärkste Zunahme der ß-Lipoproteine. Die α-Lipoproteine (HDL), die normalerweise bei Frauen in höherer Konzentration vorliegen, sind nur in Spuren oder gar nicht vorhanden (24). Bei der Hyperthyreose fanden Seidel und Mitarbeiter ein ß-Lipoprotein, das eien doppelt so hohen Proteinanteil aufweist wie normales ß-Lipoprotein (29).

Bei der Hypothyreose sind vor allem Cholesterin und Phosphatide erhöht. Beim nephrotischen Syndrom, beim Diabetes mellitus, bei Pankreatitis, Zieve-Syndrom und Glykogenasen findet man elektrophoretisch eine Zunahme der prä-ß-Lipoproteine.

Über den Zusammenhang vermehrten Fettgehalts, speziell der gesättigten Fettsäuren, in der Nahrung und erhöhten Cholesterinspiegeln im Blut führt die pathogenetische Entwicklung zum Auftreten von Lipiden, in erster Linie von Cholesterin und seinen Estern, in der Arterienwand als wichtige Bestandteile der arteriosklerotischen Plaques. Nach Epstein ist das Cholesterin sowohl ein Indikator, der die Wahrscheinlichkeit arteriosklerotischer Erkrankungen, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, anzeigt, als auch ursächlicher Risikofaktor.

Somit kommen in der Präventivmedizin den Hyperlipidämien große Bedeutung zu. In der primären Prävention gilt es, die bekannten Risikofaktoren wie Übergewicht, das eng zusammenhängt mit Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus, Hyperuricämie, Hypertonie und Nikotinabusus, auszuschalten, bevor gesundheitliche Schäden gesetzt werden. Dies gelingt in vielen Fällen mit einer geeigneten Diät: Fettanteil unter 40 % der gesamten Energie, mehr ungesättigte, weniger gesättigte Fettsäuren.

Durch sekundäre Prävention soll dank der epidemiologischen Erkenntnisse der atherosklerotische Krankheitsprozeß bei bereits geschädigten oder kranken Menschen aufgehalten, bzw. reversibel gemacht werden.

Unser Versuch sollte die Auswirkungen fettmodifizierter Diät auf die Blutfettwerte und damit alimentäre Beeinflußbarkeit der wichtigen Risikofaktoren darstellen. Die Phosphatide bilden neben dem Cholesterin und den Triglyceriden eine Hauptkomponente der Plasmalipide. Sie machen ein Drittel des Gesamtlipidgehalts aus. Da sie sich annähernd gleichsinnig mit dem Cholesterin verhalten

kann man die Gefährdung durch coronare Herzkrankheit an der Höhe ihres Plasmaspiegels abschätzen wie anhand des Cholesterin- bzw. des ß-Lipoproteingehalts.

II. METHODEN

1. Beschreibung der Versuchspersonen:

Die Versuchspersonen, die an der sechswöchigen Formeldiät teilnahmen, waren sechs Studenten, fünf Männer und eine Frau im Alter zwischen dreiundzwanzig und sechsundzwanzig Jahren.

Durch dreimalige Bestimmung der Cholesterin- und Triglyceridspiegel im Blut der Versuchspersonen vor Beginn des Versuchs wurden etwaige Fettstoffwechselstörungen ausgeschlossen. Die Ausgangswerte betreffend Alter, Größe, Gewicht und Blutfettwerte sind in der folgenden Tabelle 1 festgehalten:

Person	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Cholesterin (mg/100 ml)	Triglyceride (mg/100 ml)
A (männl.)	26	176	68.0	211.1	116.0
B (männl.)	23	180	70.0	113.7	108.8
C (männl.)	23	165	59.2	158.6	107.4
D (männl.)	23	190	90.0	173.1	113.1
E (männl.)	26	185	80.0	183.5	69.4
F (weibl.)	23	160	50.7	256.0	73.6

Tab.1 Ausgangswerte der Versuchspersonen

2. Ablauf der Formeldiät:

a) Zusammensetzung der Diät:
Jede Versuchsperson bekam während des Versuchs täglich ein Breigemisch, das 3000 kcal enthielt und sich zu 60 % aus Kohlenhydraten, zu 25 % aus Fett und zu 15 % aus Eiweiß zusammensetzte.

Die Formeldiät zu 3000 kcal enthielt im einzelnen:

Hyperprotidine (Aminosäuren-Gemisch, 92 % Eiweiß)	122,3 g	450 kcal	15 %
Maltodextrin 19 (Glucose-Polymeres, 94,5 % Kohlenhydrate)	476,2 g	1800 kcal	60 %
NaCl	5,0 g		
KCl	3,0 g		
Cholesterin	0,5 g	(11.2.-13.2.1976)	
	0,6 g	(ab 14.2.1976)	
H_2O	400 ml	(11.2-17.2.1976)	
	500 ml	(18.2.-24.3.1976)	
Fett (100 %)	83,3 g	750 kcal	25 %

Die Fettzusammensetzung war variabel und wurde alle zwei Wochen geändert. Es gab drei verschiedene Gemische:

Fettgemisch 1a:	20,82 g Distelöl
	62,46 g Unilever
Fettgemisch 1b:	22,21 g Unilever
	5,55 g Distelöl
	55,53 g Olivenöl
Fettgemisch 2:	23,8 g Unilever
	59,5 g Distelöl

Die Fette unterschieden sich in ihrem Anteil an einfach-, zweifach ungesättigten und gesättigten Fettsäuren wie folgt:

	Unilever	Distelöl	Olivenöl
einfach ungesättigt	16 %	13 %	82 %
zweifach ungesättigt	2%	78 %	6 %
gesättigt	82 %	9 %	12 %
P/S - Quotient	0,024	8,66	0,5

Tab. 2 Zusammensetzung der einzelnen Fette

Der P/S - Quotient gibt das Verhältnis der mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu den gesättigten Fettsäuren an. Die folgende Tabelle 3 zeigt die prozentualen Anteile an gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, die die drei Fettgemische enthielten:

	gesättigt	einfach ungesättigt	mehrfach ungesättigt	P/S
Gemisch 1a	67,71 %	11,29 %	20,93 %	0,309
Gemisch 1b	31,67 %	57,57 %	10.08 %	0,318
Gemisch 2	31,0 %	11,98 %	56,99 %	1,838

Tab. 3 Zusammensetzung der drei Fettgemische

Außer der oben geschilderten Formeldiät durften die Versuchspersonen während der sechs Wochen nur Glucose zusätzlich bis zu 100 g/die und schwarzen Kaffee, Tee und Wasser zu sich nehmen. Die Menge an zusätzlichem Traubenzucker und die genaue Ein- und Ausfuhr an Flüssigkeit wurden protokolliert.

b) Ablauf des Versuchs:

Der Versuch begann am 11.2.1976 (Mittwoch) und endete am 24.3.1976 (Mittwoch früh). Für den Versuch standen drei verschiedene Formeldiäten mit den Fettgemischen 1a , 1b und 2 zur Verfügung. Jeweils für die Dauer von zwei Wochen ernährten sich die Versuchspersonen von einer der drei Formeldiäten nach folgendem Schema:

Versuchspersonen	Woche 1 und 2	Woche 3 und 4	Woche 5 und 6
A und B	2	1a	1b
C und D	1a	1b	2
E und F	1b	2	1a

Tab. 4 Schema des Versuchsablaufes

In der ersten Woche jeder Versuchsperiode wurde stets am Montag, Mittwoch und Freitag Venenblut der Versuchspersonen abgenommen, um die Werte für Cholesterin und Triglyceride zu bestimmen.

Am vorletzten Tag jeder Versuchsperiodeund am Morgen vor dem Wechsel wurden neben den Cholesterin- und Triglycerid- auch Phosphatidbestimmungen aus den Nüchternseren vorgenommen. Außerdem wurden aus diesen Proben die Fraktionen der Plasmalipoproteine mittels Ultrazentrifugation getrennt. Aus diesen Fraktionen,VLDL (Very low density lipoproteíns), LDL (Low density lipoproteins), HDL (High density lipoproteins), erfolgten wiederum die Bestimmungen von Cholesterin, Triglyceriden und Phosphatiden.

Die Güte und Vollständigkeit der Trennung in der Ultrazentrifuge wurde mittels Lipoproteinelektrophorese auf Agarosegel nachgeprüft.

Vier Wochen nach Abschluß des Versuchs wurden zur Kontrolle und als Vergleich unter Normalkost an zwei Tagen (Montag und Mittwoch) noch einmal Cholesterin, Triglyceride und Phosphatide aus den Nativseren und den Lipoprotein-Fraktionen bestimmt.

Unter normaler Ernährung führte vor beginn des Versuchs jede Versuchsperson eine Woche lang ein Ernährungsprotokoll. Daraus errechnete man für jeden einzelnen den täglichen Energiebedarf, bei dem das Körpergewicht konstant gehalten wurde. Während des Versuchs, bei dem jeder 3000 kcal zugeteilt bekam, aß jede Versuchsperson in etwa ihren vorher ermittelten Energiebedarf. Der Rest wurde zurückgewogen.

3. Phosphatidbestimmung nach Boehringer :

Die Bestimmung der Phophatide im Serum erfolgte mit Testkombination Nr. 15620 von Boehringer, die sich an die Angaben von

Zilversmit und Bogatzki anlehnt.

Nach Enteiweißung der Serumproben mit 1,2 N Trichloressigsäure wurden die Proben zentrifugiert, der klare Überstand verworfen, und der Niederschlag zur Analyse des Phosphatid-Phosphors mit 70 %iger Perchlorsäure und 30 %igem Wasserstoffperoxyd vermischt. Neben den Proben lief ein Leerwert und ein Standardwert. Leerwert, Standard und Proben wurden in einem Wärmeofen auf 180-200°C erhitzt und bei dieser Temperatur fünfzehn Minuten oxydiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden die nun völlig farblosen und klaren Lösungen mit destilliertem Wasser, Ammoniumvanadat und Ammoniummolybdat versetzt.

Anorganisches Phosphat bildet in saurer Lösung mit Ammoniumvanadat und Ammoniummolybdat einen gelben Komplex, dessen Farbintensität der Phosphatkonzentration proportional ist und zwischen 400 und 420 nm (Hg 405 nm) gemessen wird. Die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und die Extinktion des Standards ($E_{Standard}$) werden gegen den Leerwert gemessen.

Die Berechnung der Konzentrationen des Phosphatid-Phosphors und der Phosphatide im Serum erfolgte nach der Formel:

$$c = 5 \times \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad \text{(mg/ 100 ml)} \quad \text{für Phosphatid-Phosphor}$$

bzw.

$$c = 5 \times \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \times 25 \text{ (mg/100 ml) für Phosphatide.}$$

Da der Phosphorgehalt der Phosphatide ca. 4 % beträgt, muß man die Konzentration des Phosphatid-Phosphors mit 25 multiplizieren, um die Konzentration der Phosphatide zu erhalten.

Die Berechnung der Phosphatidkonzentrationen aus den einzelnen

Ultrazentrifugen-Fraktionen unterscheidet sich wegen der unterschiedlichen Verdünnungen der Proben um die jeweiligen Verdünnungsfaktoren von der oben angegebenen Formel und soll nach der Beschreibung der UZ-Methoden an Beispielen erläutert werden.

4. Festwinkelrotor - Ultrazentrifugenmethode nach Havel :

Die Dichte des Serums wurde durch eine hinzugefügte konzentrierte Salzlösung erhöht. Die Stammlösung enthielt 153,0 g NaCl und 354,0 g KBr pro Liter (Dichte 1.346). Lösungen geringerer Dichte wurden durch Verdünnung der Stammlösung mit 0,15 M NaCl-Lösung (Dichte 1.005) zubereitet gemäß der Formel:

$$A \times 1.005 + B \times 1.346 = (A + B) X$$

wobei A das Volumen der 0,15 M Salzlösung, B das Volumen der Stammlösung und X die gewünschte Dichte der Mischung ist.

Die Dichte des Serums oder der Unterstände wurde auf die Dichte des nicht-proteinhaltigen Lösungsmittels durch Hinzufügen einer Salzlösung gemäß einer ähnlichen Formel erhöht:

$$A \times Y + B \times Z = (A + B) X$$

wobei A das Volumen des Serumunterstandes, B das Volumen der Salzlösung, Y die Dichte des nicht-proteinhaltigen Lösungsmittels der Probe, deren Dichte erhöht werden soll (für Serum ist es 1.006), Z die Dichte der Salzlösung und X die Dichte des nicht-proteinhaltigen Lösungsmittels der Mischung ist.

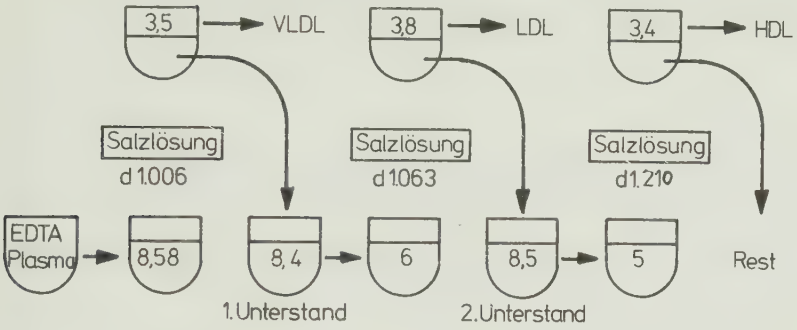
Für unsere Versuche wurden die Proben folgendermaßen vorbereitet:

Serum		Salzlösung		Endgültige Lösungsdichte der Mischung
Lösungsmitteldichte	Volumen (ml)	Dichte	Volumen (ml)	
1.006	10	1.346	2	1.063

Acht Milliliter Serum (vom 11.2. - 8.3.1976 8.58 ml) wurden in ein verschließbares Plastikröhrchen gefüllt. Die entsprechende Menge Salzlösung wurde hinzugefügt und das Röhrchen mit einer geringen Menge Salzlösung derselben Dichte wie die Mischung aufgefüllt. Nach dem Zentrifugieren mit 105 900 x G während 20 bis 22 Stunden bei 12 - 15°C konzentrierten sich die Lipoproteine, die eine geringere Dichte als die Lösungsdichte hatten, in einer Schicht an der Spitze des Röhrchens. Darunter war eine klare, farblose Schicht, die annähernd ein Viertel der Röhrchenlänge einnahm. Der Rückstand des Serums lag unter der klaren Zone. Das Röhrchen wurde in eine Schneidevorrichtung, ähnlich der von Randolph und Ryan beschriebenen, eingesetzt und in der Mitte der klaren Zone geschnitten.

Der Überstand wurde quantitativ mit 0,15 M NaCl-Lösung in einen 5 ml Glaskolben übergeführt. Der Unterstand wurde ebenso mit einer Salzlösung gleicher Dichte in einen 10 ml Glaskolben übergeführt. Zur weiteren Auftrennung wurde eine zusätzliche Salzlösung dem Unterstand zugefügt und die Ultrazentrifugation wiederholt. Auf diese Weise ist es möglich, mehrere Lipoproteinfraktionen aus einer Serumprobe zu trennen.

Der Arbeitsgang zur Präparation des Festwinkelrotors ist in der folgenden Skizze dargestellt:



Skizze 1 Präparation der Plasmaprobe mit 3 verschiedenen Dichtelösungen zur Festwinkelrotor-Ultrazentrifugation.

Die Phosphatid-Konzentrationen aus den einzelnen Fraktionen des Festwinkelrotors berechnen sich nach folgenden Formeln:

a) VLDL-Fraktion

$$\frac{\text{Volumen der VLDL-Fraktion (ml)}}{\text{Volumen des eingesetzten Serums (ml)}} \times c \quad (\text{mg}/100\ \text{ml})$$

z.B. $\frac{3,3}{8,58} \times 5 \times \frac{0,0393}{0,0823 \times 2} \times 25 = 11,5\ \text{mg}/100\ \text{ml}$

Das Serum von 8,58 ml galt vom 11.2. - 25.2.1976. Ab dem 8.3.1976 wurden 8,0 ml eingesetzt.

z.B. $\frac{3,3}{8} \times 5 \times \frac{0,02100}{0,081 \times 2} \times 25 = 6,7\ \text{mg}/100\ \text{ml}$

Der Faktor 1/2 ist bei der Berechnung aus der VLDL-Fraktion notwendig, da wegen des geringen Phosphatidgehalts statt der üblichen 0,1 ml Probe 0,2 ml eingesetzt und somit der Zahlenwert der Extinktion verdoppelt wurde.

b) LDL-Fraktion

$$\frac{\text{Volumen der LDL-Fraktion}}{\text{Volumen des eingesetzten Serums}} \times \frac{\text{Volumen d.1.Unterstandes}}{\text{Volumen d.Serums ohne VLDL}} \times c$$

z.B. $\frac{3,7}{8} \times \frac{8,5}{6} \times 5 \times \frac{0,0366}{0,080} \times 25 = 37,51$ mg/100 ml

c) HDL-Fraktion

$$\frac{\text{Volumen der HDL-Fraktion}}{\text{Volumen des eingesetzten Serums}} \times \frac{\text{Volumen d.1.Unterstandes}}{\text{Volumen d.Serums ohne VLDL}}$$

$$\times \frac{\text{Volumen des 2.Unterstandes}}{\text{Vol.d.Serums ohne VLDL und LDL}} \times c \text{ (mg/100 ml)}$$

z.B. $\frac{3,5}{8} \times \frac{8,5}{6} \times \frac{8,6}{5} \times 5 \times \frac{0,022}{0,075} \times 25 = 39,18$ mg/100 ml

5. Ausschwingrotor - modifizierte Methode nach Viikari und Pelliniemi (Turku, Finnland) :

Zum Vergleich mit der Ultrazentrifugation mit dem Festwinkelrotor wurde parallel ein Versuch mit einer anderen Methode, dem Ausschwingrotor gemacht. Vom Technischen her spricht für den Ausschwingrotor ein geringerer Arbeitsaufwand, da in einem Gang ein diskontinuierlicher Dichtegradient geschaffen wird, indem verschiedene Dichtelösungen in einem Zentrifugenröhrchen übereinandergeschichtet werden.

Zur Präparation: 4 ml Serum wurden in einem Zentrifugenröhrchen mit einer NaCl-KBr-Stammlösung (d 1.346) auf eine Dichte von 1,250 eingestellt. Darüber wurden 2-ml-Zonen von NaCl-KBr-Lösungen abnehmender Dichte (d_1 1.063, d_2 1.006) geschichtet und auf diese weise ein Dichtegradient geschaffen. Die Ultrazentrifugation erfolgte vierzig Stunden lang bei 120 000 x G (40 000 rev/min) bei 5 - 15° C.

Die Berechnung der Phosphatidkonzentrationen aus den Fraktionen des Ausschwingrotors ist wesentlich einfacher als die Berechnung der Festwinkelrotorfraktionen und berücksichtigt neben dem Volumen der jeweiligen Fraktion nur das eingesetzte Serumvolumen von 4 ml.

So gilt die Formel:

$$\frac{\text{Volumen der Fraktion}}{\text{Vol.d.einges.Serums}} \times c \quad (\text{mg}/100\ \text{ml})$$

a) VLDL $\quad \frac{2,7}{4} \times 5 \times \frac{0,0193}{0,0786 \times 2} \times 25 = 12,25\ \text{mg}/100\ \text{ml}$

b) LDL $\quad \frac{2,8}{4} \times 5 \times \frac{0,0416}{0,0786} \times 25 = 46,25\ \text{mg}/100\ \text{ml}$

c) HDL $\quad \frac{3,4}{4} \times 5 \times \frac{0,064}{0,0786} \times 25 = 86,49\ \text{mg}/100\ \text{ml}$

E R G E B N I S S E

1. Die Versuchspersonen:

Alle sechs Versuchspersonen hielten die sechswöchige Formeldiät durch und vertrugen sie allgemein gut. Vereinzelt traten Bauchschmerzen, Diarrhoen, Hypotonie und Schwächegefühle auf.

Einige Tage vor und vier Wochen nach dem Versuch wurden die Lipidbestimmungen unter Normalkost zur Kontrolle durchgeführt. Obwohl sich jede Versuchsperson ihre unter Normalkost ermittelte , nötige Energie, meist sogar mehr als unter Normalbedingungen, zuführte, nahmen alle Teilnehmer während der Formeldiät in unterschiedlichem Ausmaß ab.

Person	Ausgangsgewicht kg	Endgewicht kg	Differenz kg
A	68.0	64.2	3.8
B	70.0	67.9	2.1
C	59.2	55.3	3.9
D	90.0	87.5	2.5
E	80.0	78.6	1.4
F	50.7	48.8	1.9

Tab. 5 Gewichtsabnahme während der sechs Wochen

2. Gesamtserum:

Die folgende Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Phosphatidkonzentrationen im Nativserum in Abhängigkeit von der Fettzusammensetzung der Formeldiät.

Person	Formeldiät 1a P/S 0.309	Formeldiät 1b P/S 0.318	Formeldiät 2 P/S 1.838	Kontrolle
A	146.4	145.5	157.9	190.8
B	160.3	140.9	169.7	246.1
C	115.4	140.1	116.6	167.6
D	168.5	198.3	173.8	195.9
E	152.1	150.4	164.1	199.2
F	191.4	233.3	208.0	252.6

Tab. 6 Durchschnittliche Phosphatidkonzentration (mg/100 ml) in Abhängigkeit vom P/S-Quotienten der Formeldiäten.

Graphisch stellen sich die Ergebnisse folgendermaßen dar (Siehe Abbildung 1).
Der Phosphatidgehalt liegt unter der relativ fettarmen Formeldiät deutlich niediger als unter Normalbedingungen. Dies ist auch aus der Abbildung 2 zu ersehen. Dagegen übt der unterschiedliche Anteil an gesättigten und ungesättigten Fettsäuren auf die Höhe des Phosphatidspiegels keinen signifikanten Einfluß aus.

Bei der Formeldiät 1a zeigt sich das Feld am geschlossensten. Die Formeldiäten 1a und 2 ergeben annähernd gleich hohe Werte trotz sehr unterschiedlicher Fettzusammensetzung von 67.7 % gesättigten Fettsäuren und 20.9 % mehrfach ungesättigten Fettsäuren für Formeldiät 1a und 31 % gesättigten und 57 % mehrfach ungesättigten Fettsäuren für Formeldiät 2. Bei Formeldiät 1b finden sich relativ hohe Werte. Dieses Gemisch hat mit 10 % den geringsten Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Die durchschnittliche Erniedrigung der Phosphatidwerte unter der Formeldiät gegenüber der Kontrolle schwankt in folgenden Bereichen für

A 17 - 24 %, B 31 - 43 %, C 16 - 31 %, D 14 %,
E 18 - 24 % und F 8 - 24 %. (Siehe Abbildung 3)

Die Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf des Versuchs. Entsprechend den Ausgangswerten, bzw. den Kontrollwerten unter Normalbedingungen liegen auch während des Versuchs die Werte von Versuchsperson F am höchsten, die von Versuchsperson C am niedrigsten. Bei allen Versuchspersonen kann man zum Ende des Versuchs eine abfallende Tendenz der Werte feststellen.

3. Die Lipoprotein-Fraktionen:

Die Lipoproteinfraktionen wurden mittels Ultrazentrifugation mit dem gebräuchlichen Festwinkelrotor und zum Vergleich dazu

mit dem Ausschwingrotor getrennt. Die nachstehenden Abbildungen zeigen den Vergleich zwischen beiden Verfahren. (Abb. 5, 6, 7)

a) VLDL-Fraktion:

Da die VLDL-Fraktion den geringsten Anteil an Phosphatiden enthält, nämlich 6 - 15 %, wurde zur Bestimmung jeweils die doppelte Menge Serum eingesetzt. Trotzdem finden sich große Abweichungen in den Ergebnissen von Festwinkelrotor und Ausschwingrotor. In der nachfolgenden Tabelle 7 sind jeweils beide Ergebnisse nebeneinander aufgeführt. Die Tabelle 7 zeigt die durchschnittlichen Phosphtidkonzentrationen in der VLDL-Fraktion in mg/100 ml Serum in Abhängigkeit von der Fettzusammensetzung.

Person	Formeldiät 1a		Formeldiät 1b		Formeldiät 2		Kontrolle	
	FW	SW	FW	SW	FW	SW	FW	SW
A	6.4	7.9	5.6	14.2	9.5	12.6	3.8	11.3
B	5.2	8.2	8.3	11.0	4.9	7.2	6.5	9.6
C	5.7	8.4	6.5	11.8	3.5	8.1	3.8	8.2
D	6.1	10.6	9.4	19.8	5.0	6.2	4.6	8.2
E	4.1	6.7	4.3	5.9	7.5	10.8	4.0	10.0
F	9.3	17.0	9.5	13.4	10.8	17.2	6.6	6.6

Tab. 7 Phosphatidkonzentrationen in der VLDL-Fraktion aus Festwinkelrotor und Ausschwingrotor-Ultrazentrifugation in Abhängigkeit von der Formeldiät.

Die Abbildung 8 zeigt beim Festwinkelrotor das dichter geschlossene Feld. Versuchsergebnisse und Kontrollwerte liegen auf einer Höhe, beim Festwinkelrotor unter 10 mg/ml, beim Ausschwingrotor um 10 mg/100 ml.

b) LDL-Fraktion:

Die LDL-Fraktion enthält etwa 25 % Phosphatide. Folgende Konzentrationen wurden bestimmt:

Person	Formeldiät 1a		Formeldiät 1b		Formeldiät 2		Kontrolle	
	FW	SW	FW	SW	FW	SW	FW	SW
A	32.7	37.1	38.3	31.8	37.5	32.2	57.9	45.1
B	35.6	42.0	40.5	39.1	42.9	32.4	83.7	84.0
C	27.0	19.9	27.1	27.5	23.6	21.6	45.4	30.6
D	42.8	28.1	44.7	46.7	42.0	45.0	53.7	58.5
E	42.5	42.4	44.1	30.2	45.2	51.1	63.7	73.8
F	41.2	49.4	55.3	47.6	47.6	52.0	78.4	63.9

Tab. 8 Phosphatidkonzentrationen in der LDL-Fraktion aus Festwinkelrotor und Ausschwingrotor-Ultrazentrifugation in Abhängigkeit von der Formeldiät.

Die Kurven in Abbildung 9 zeigen deutlich einen geringeren Phosphatidgehalt der LDL-Fraktion während des Versuchs als unter Normalbedingungen. Die Werte vom Festwinkelrotor liegen für die Formeldiät 1b (geringster Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren) etwas höher als für die Formeldiäten 1a und 2. Die Versuchswerte, die um den Bereich 40 mg/100 ml streuen, mit Ausnahme von C mit 20 mg/100 ml, liegen in einem ziemlich geschlossenen Feld, während die Streuung des Kollektivs unter beliebiger Normalkost viel größer ist.

c) HDL-Fraktion:

Die HDL-Fraktion hat den höchsten Phosphatidgehalt, nämlich etwa 27 % (Tab.9)

Person	Formeldiät 1a		Formeldiät 1b		Formeldiäte 2		Kontrolle	
	FW	SW	FW	SW	FW	SW	FW	SW
A	43.0	47.5	41.0	48.0	40.9	41.6	57.3	73.4
B	39.9	44.8	45.0	50.3	49.3	42.3	70.7	76.3
C	51.1	48.2	39.3	60.7	39.5	50.1	68.4	83.1
D	62.5	56.2	45.0	64.5	52.3	67.9	64.4	87.8
E	44.6	64.4	67.3	68.1	44.2	63.0	58.5	115.1
F	56.5	90.1	90.7	89.4	59.1	88.7	92.9	114.9

Tab. 9 Phosphatidkonzentrationen in der HDL-Fraktion aus Festwinkelrotor und Ausschwingrotor-Ultrazentrifugation in Abhängigkeit von der Formeldiät.

Zwischen den Ergebnissen von Festwinkelrotor und Ausschwingrotor sind im Gegensatz zur LDL-Fraktion häufiger größere Abweichungen festzustellen. Höhere Werte werden aus den Ausschwingrotor-Fraktionen gemessen, wie schon aus der Abbildung 7 zu ersehen ist.

Die Werte in Abbildung 10 zeigen eine breitere Streuung, sowohl bei den Versuchs- , als auch bei den Kontrollwerten. Die Kontrollwerte liegen höher als die Versuchswerte. Die Ergebnisse der drei Formeldiäten liegen mit Ausnahme der auffallend hohen Werte von F auf relativ gleicher Höhe. Sie streuen um 50 mg/100 ml.

D I S K U S S I O N

1. Allgemein:

In diesem Ernährungsexperiment sollte eine etwaige Änderung und Beeinflussung der Blutspiegel des Cholesterins, der Triglyceride und der Phosphatide aufgrund des unterschiedlichen Gehalts der Nahrung an gesättigten und ungesättigten Fettsäuren festgestellt werden. Die exakt bestimmte Zusammensetzung und der Menge der Formeldiät sollte exogene Einflüsse ausschließen und die Ernährung für alle Versuchspersonen standardisieren und reproduzierbar machen.

Es war also die Frage gestellt, ob und wie weit sich der P/S-Quotient, also das Verhältnis von mehrfach ungesättigten (polyunsaturated) zu gesättigten (=saturated) Fettsäuren, bei einem relativ niedrigen Fettgehalt der Nahrung, in diesem Fall 25 % der Energie auswirkt.

Die Formeldiät setzt sich aus 15 % Protein, 60 % Kohlenhydrate und 25 % Fett zusammen, während sich in der Bundesrepublik die Nahrungsbestandteile durchschnittlich auf 15 % Protein, 45 % Kohlenhydrate und 40 % Fett aufteilen. (5) Dabei entfallen auf die gesättigten Fettsäuren 18.9 %, auf die einfach ungesättigten 16.6 % und auf die mehrfach ungesättigten nur 5.3 % am gesamten Kalorienanteil (1961). Das Fettangebot in der Nahrung ist in Menge und Zusammensetzung nicht nur in verschiedenen Zivilisationsbereichen unterschiedlich, sondern auch in Ländern mit vergleichbarem Lebensstandard. So ist der Verbrauch an Fett aus gesättigten Fettsäuren in Großbritanien, Niederlande und Bundesrepublik Deutschland doppelt so hoch wie in Italien, etwa 10 % höher als in den USA und ca. 20 % höher als in Frankreich. (31)

2. Die Versuchspersonen:

Grundsätzlich ist es sehr schwierig, Ernährungsversuche am Menschen durchzuführen, da unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten, individuell und allgemein, kulturell und regional bedingt, die"Normalwerte" des Kollektivs beeinflussen. Ebenso sind Lebensalter und Geschlecht bedeutsam. Nach Havel (12) sind bei Frauen die Serumkonzentrationen des Gesamtcholesterins und der Phosphatide erheblich höher als bei Männern. Bei Undeutsch (33) findet man als Durchschnittswert für Triglyceride 140 mg/100 ml, für Cholesterin bei Männern und Frauen unter 40 Jahren Werte bis 250 mg/100 ml, über 40 Jahren bis 300 mg/100 ml.

Trotz quantitativ und qualitativ ausreichender Nahrungszufuhr nahmen alle Versuchspersonen in unterschiedlichem Ausmaß an Gewicht ab. Verständlicherweise hatte die Versuchsperson C, die den größten Widerwillen gegen die Formeldiät und die meisten Beschwerden entwickelte, den größten Gewichtsverlust. Wahrscheinlich sind zu schnelle Magen- Darm- Passage infolge der fehlenden Ballaststoffe sowie eine mangelhafte Resorption und psychische Faktoren, z.B. eine mehr oder weniger starke Abneigung gegenüber Konsistenz, Farbe und Geschmack der Breigemische als Gründe für die Gewichtsabnahme verantwortlich zu machen. Wegen der Auswirkung auf den Fettstoffwechsel sollten Gewichtsabnahmen während des Versuchs vermieden werden. Ein Teil des Gewichtsverlustes ist auf den geringeren Natriumgehalt der Formeldiät zurückzuführen.

3. Bedeutung der Phosphatide:

Da nach Kannel (13, 14, 15) die Gefährdung durch coronare Herzerkrankung (CHE) an Hand des Cholesteringehalts im Serum ebenso gut abschätzbar ist wie an Hand des Gehalts an ß-lipoproteinen oder an Phosphatiden, die sich annähernd gleichsinnig mit dem Cholesterin verhalten (4), wurde bei dieser Arbeit vorallem das Verhalten der Phosphatide untersucht.

Die Phosphatide sind neben dem Cholesterin und den Triglyceriden eine Hauptkomponente der Plasmalipoproteine. Die Phosphatide bilden extra ein Drittel des Gesamtlipidgehalts des Plasmas. Sie werden zu mehr als 90 % in der Leber gebildet und als Bestandteile der Lipoproteine, die gleichfalls in der Leber entstehen, ins Blut abgegeben. Colaminkephalin und Lecithin mit ß-ständigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind essentiell für bestimmte Enzymsysteme und cytoplasmatische Membranstrukturen und nehmen an zahlreichen Stoffwechselvorgängen teil (11, 23, 25). Als biologische Detergentien sorgen die Phosphatide für die Stabilität der Lipoproteine. Eine Hyperkoagulabilität des Plasmas kann durch gleichzeitige Gabe von essentiellen Phosphatiden (EPL) vermieden werden. Im Tierexperiment erniedrigen die EPL die Sterberate im ersten Stadium einer experimentell erzeugten Fettembolie (21).

Als Gegenspieler des Cholesterins (1) helfen die Phosphatide, das Cholesterin in Gefäß- und anderem Gewebe zu verteilen (7). Niedrige Dosen von Phosphatiden haben keinen Einfluß auf einen normalen Cholesteringehalt des Serums, aber einen starken Einfluß auf die alimentäre Hyperlipämie. Nach i.v.Injektion von drei Gramm EPL würde der Anstieg der Fettsäurespiegel im Blut nach Gabe von Butter verhindert (3).

4. Gesamtserum:

Da sich die Phosphatide annähernd gleichsinnig mit dem Cholesterin verhalten (4), war es nicht überraschend, daß während der fettarmen Formeldiät bei allen Versuchspersonen die Blutkonzentrationen der Phosphatide im Vergleich mit den Kontrollmessungen sanken. Die Auswirkungen der Nahrungsfette auf den Cholesterinspiegel sind schon mehrmals untersucht worden (10, 20, 8, 4, 16, 17, 18, 19). Neben der zentralen Bedeutung der Energiezufuhr für eine Erhöhung der Blutfettspiegel, vorallem der Triglyceride, spielt die Art

und Relation der verschiedenen Nahrungsbestandteile eine große Rolle, z.B. die Art der Fette, der Sättigungsgrad und die Kettenlänge der Fettsäuren. So stellte Groen bereits 1952 eine Senkung des Cholesterinspiegels bei Austausch von gesättigten gegen mehrfach ungesättigte Fettsäuren fest (10). Eine Diät, die vorwiegend aus Triglyceriden mit mittelkettigen Fettsäuren - 6-12 C-Atome - besteht, führt unter Umgehung der Chylomikronenbildung zu einer Abnahme der Plasmatriglyceridspiegel und möglicherweise auch des Cholesterinspiegels.

Ernährungsexperimente haben gezeigt, daß langkettige, gesättigte Fettsäuren einen etwa doppelt so starken Effekt auf die Erhöhung des Cholesterinspiegels haben als die gleiche Menge mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf dessen Erniedrigung (16). Bei einer durchschnittlichen Gesamtfettmenge von 40 % der aufgenommenen Energie führt ein kompletter Austausch der gesättigten gegen mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu einem Abfall des Gesamtcholesterin um 20 - 40 %, des Cholesterins der LDL-Fraktion um 40 - 60 % (2). Der Entzug der geättigten Fettsäuren ist relativ wirkungsvoller als die Zulage von mehrfach ungeättigten Fettsäuren. Der Mechanismus ist umstritten. Man diskutiert eine gesteigerte Ausscheidung von Steroiden im Stuhl, gefördert durch den Gehalt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren an Phytosterolen, sowie eine Einschränkung der ß-Lipoproteinsynthese (2). Nach einer Theorie von Spitz und Mishkel bewirkt eine vermehrte Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren einen erhöhten Platzbedarf der entsprechenden Cholesterinester am Lipoproteinmolekül. Dadurch kommt es zu einer verminderten Beladung der Lipoproteine mit diesen Estern und damit zum Abfall des Serumcholesterinspiegels (30).

Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden im Plasma vom Lecithin, einer Phosphatid-Fraktion, durch ein Enzym, die Lecitin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT), auf das unveresterte Cholesterin übertragen. Es entstehen Cholesterinester und Lysole-

cithin (9,22). Über die LCAT steht der Cholesterinstoffwechsel mit der HDL-Fraktion der Lipoproteine in enger Beziehung, denn es konnte gezeigt werden, daß die HDL das Substrat des Enzyms darstellen (22).

Der Einfluß der einfach ungesättigten Fettsäuren auf die Cholesterinspiegel ist sehr gering (16, 17).

Stets unter Annahme eines gleichsinnigen Verhaltens vonCholesterin und Phosphatiden kann man mit den oben genannten Beobachtungen die relativ höheren Phosphatid-Werte unter der Formeldiät 1 b im Vergleich mit den Formeldiäten 1 a und 2 erklären. Formeldiät 1 b enthält den weitaus größten Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren, die nach Keys keinen Einfluß auf die Lipidspiegel haben (16, 17), und den geringsten Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

Die Formeldiäten 1 a und 2 bewirken annähernd gleich hohe Werte. Sie enthalten den gleichen Anteil an "ineffektiven" einfach ungesättigten Fettsäuren, während sich die Anteile an gesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren ungefähr umgekehrt proportional verhalten. Dennoch bewirkt bei Formeldiät 1 a der hohe Prozentsatz an gesättigten Fettsäuren keine Phosphatiderhöhung und bei Formeldiät 2 der hohe Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren keine Phosphatidsenkung im Vergleich dieser beiden Gruppen.

Daraus läßt sich ableiten, daß bei einer fettarmen Diät mit 25 % Fettanteil an der Nahrung die Fettzusammensetzung keinen Einfluß auf die Lipidspiegel im Blut hat.

Der Abfall der Werte während der letzten Versuchstage läßt sich zu einem Teil alimentär erklären. Angesichts des baldigen Endes der Formeldiät aßen die Versuchspersonen weniger und reduzierten somit die absolute Fett- und Energiezufuhr. Bei hypokalorischer

Ernährung sinken die Cholesterin- und Triglycerinwerte ab. Vermutet wird eine Hemmung der Lipidsynthese im Hungerzustand (6).

5. Die Lipoprotein-Fraktion:

Die Lipoproteine sind die Transportvehikel der Fette im Blut. Die einzelnen Fraktionen enthalten in unterschiedlicher Konzentration Phosphatide, die VLDL (very low density lipoproteins) 15 %, die LDL (low density lipoproteins) 22 - 25 %, die HDL (high density lipoproteins) 27 - 30 % (29, 32, 35).

Die einzelnen Fraktionen werden mittels Ultrazentrifugation gewonnen. Während des Versuchs wurden sowohl die von Havel beschriebene Methode mit dem Festwinkelrotor (12), als auch die Ausschwingrotor-Ultrazentrifugation (34) im Vergleich getestet. Da beim Festwinkelrotor stufenweise ultrazentrifugiert wird, zunächst wird die VLDL, dann die LDL, schließlich die HDL isoliert, erfordert dieses Verfahren einen großen Zeitaufwand. Vom Technischen spricht für den Ausschwingrotor ein geringerer Arbeitsaufwand, da in einem Gang ein diskontinuierlicher Dichtegradient geschaffen wird, indem verschiedene Dichtelösungen in einem Zentrifugenröhrchen übereinander geschichtet werden. Die Partikel sedimentieren oder flotieren in Dichtebereichen, die ihrer eigenen Dichte entsprechen. Die Trennung muß nicht wiederholt unterbrochen werden.

a) VLDL-Fraktion:

Die Bestimmung der Phosphatide aus der VLDL-Fraktion erwies sich wegen der niedrigen Konzentration als ungenau. Wie die Ergebnisse zeigen, werden mit der Fraktion aus dem Ausschwingrotor die besseren Resultate erzielt. Es gibt offensichtlich weniger Verluste in den Unterstand als bei den Proben aus dem Festwinkelrotor. Die genaueren Resultate aus der Ausschwingrotor-VLDL spiegeln sich auch in den durchwegs besseren Recoveries bei den Qualitätskontrollen wider.

b) LDL-Fraktion:

Die Ergebnisse aus der LDL-Fraktion, sowohl vom Festwinkelrotor, als auch vom Ausschingrotor, waren weitaus zufriedenstellender. Die Werte aus beiden Verfahren entsprachen sich am besten. Es zeigt sich, wie schon beim Nativserum diskutiert, eine geringere Erhöhung der Werte für die Formeldiät 1 b (geringster Anteil an mehrfach ungesättigten, höchster Anteil an einfach ungesättigten Fettsäuren). Ferner fällt im Gegensatz zur Kontrolle wesentlich geringere Streuung des Kollektivs auf. Die einheitliche Nahrung scheinteine ziemlich einheitliche biochemische Reaktion in den einzelnen Versuchspersonen hervorgerufen zu haben, während unter willkürlich zusammengestellter Normalkost die individuellen Unterschiede wesentlich stärker hervortreten.

c) HDL-Fraktion:

Stärker als bei der VLDL- und LDL-Fraktion fallen die hohen Phosphatidwerte von F, der einzigen weiblichen Versuchsperson, auf. Ebenso hoch waren bei F auch die Cholesterinwerte. Diese Beobachtung deckt sich mit der Aussage von Havel, nach der das Gesamtcholesterin und die Phosphatide im Serum bei Frauen merklich höher als bei Männern seien (12). Außerdem lassen sich anhand der Ergebnisse und der graphischen Darstellungen die Feststellungen bestätigen, daß junge Männer mehr Lipide in der Fraktion mit einer Dichte unter 1.063 (=LDL) aufweisen, während man bei jungen Frauen mehr Lipide in der HDL-Fraktion mit einer Dichte über 1.063 findet (12).

6. Schlußfolgerung für die Diät:

Abschließend kann man sagen, daß eine sehr fettarme Diät die Blutlipide eindeutig senkt. In diesem Fall spielt der P/S-Quotient keine Rolle. In erster Linie ist die absolute Redktion der Zufuhr

an gesättigten Fettsäuren verantwortlich. Die Steigerung des Zusatzes an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist nur halb so wirksam (16). Alleiniges Hinzufügen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren würde den Energiegehalt der Nahrung untragbar anheben. Andererseits ist eine Extrem fettarme Diät unnötig, da der größte Effekt durch den Austausch gesättigter Fettsäuren (Butter, Fleischfett) gegen mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure) erzielt wird (17).

Die Einschränkung des Nahrungscholesterins rangiert in der Wirksamkeit an letzter Stelle. Eine 50 %ige Abnahme des Nahrungscholesterins bewirkt nach Keys eine durchschnittliche Reduzierung des Serumcholesterins von 7 mg/100 ml (18).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Sechs gesunde Versuchspersonen ernährten sich während sechs Wochen von einer Formeldiät, die einen Fettgehalt von 25 % hatte. Die Formeldiät enthielt drei verschiedene Fettgemische mit unterschiedlichen P/S - Quotienten (0.309, 0.318, 1.838), die jeweils zwei Wochen lang gegeben wurden. Während des sechswöchigen Versuchs wurden die Triglyceride, das Cholesterin und die Phosphatide im Nativserum und in den Lipoproteinfraktionen, VLDL, LDL, HDL, unter dem Einfluß der fettmodifizierten Formeldiät untersucht.

Zum Einfluß des P/S - Quotienten im Nahrungsfett auf die Lipide des Serums, in diesem Fall auf die Phosphatide, in Abhängigkeit vom prozentualen Anteile der Fette in der Nahrung läßt sich folgendes feststellen:

Bei einem Fettanteil von 25 % gibt es keine signifikante Änderung im Phosphatidspiegel des Plasmas. Der P/S - Quotient ist dabei ohne Bedeutung, weil die absolute Menge an gesättigten Fettsäuren so niedrig ist, daß deren lipidsteigernde Wirkung noch nicht eintritt.

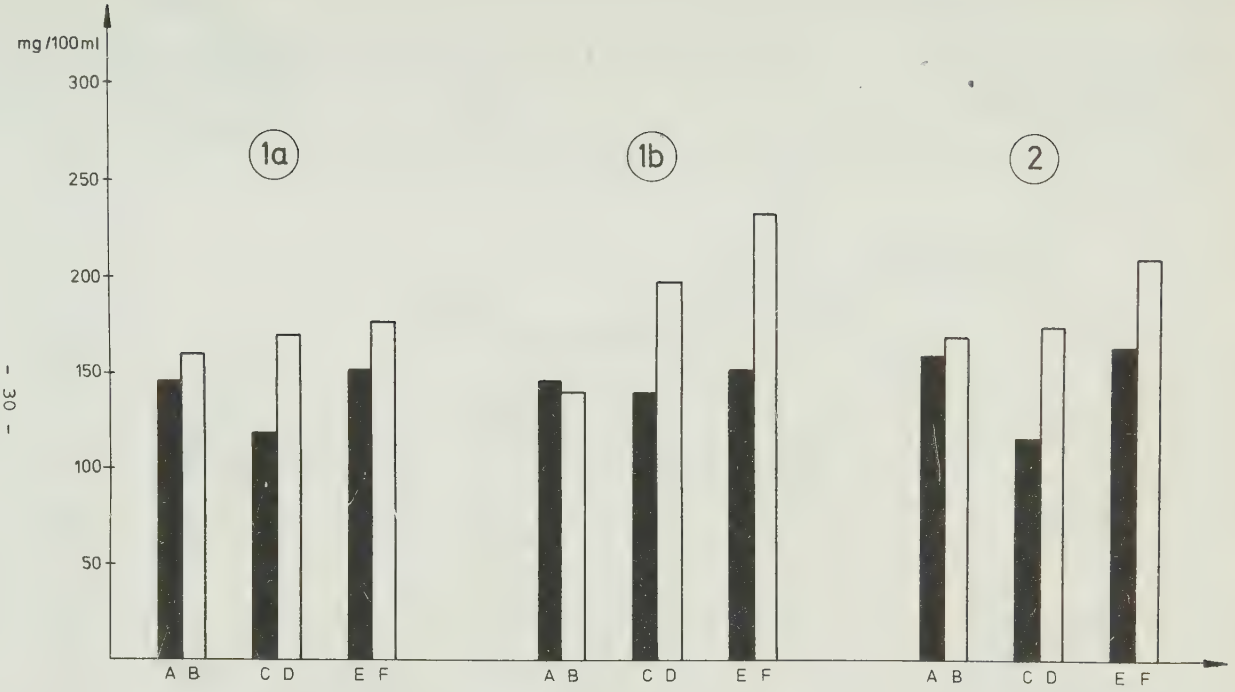


Abb.:1 Einfluß der Formeldiäten 1a, 1b und 2 auf die Konzentration der Phosphatide im Nativserum.

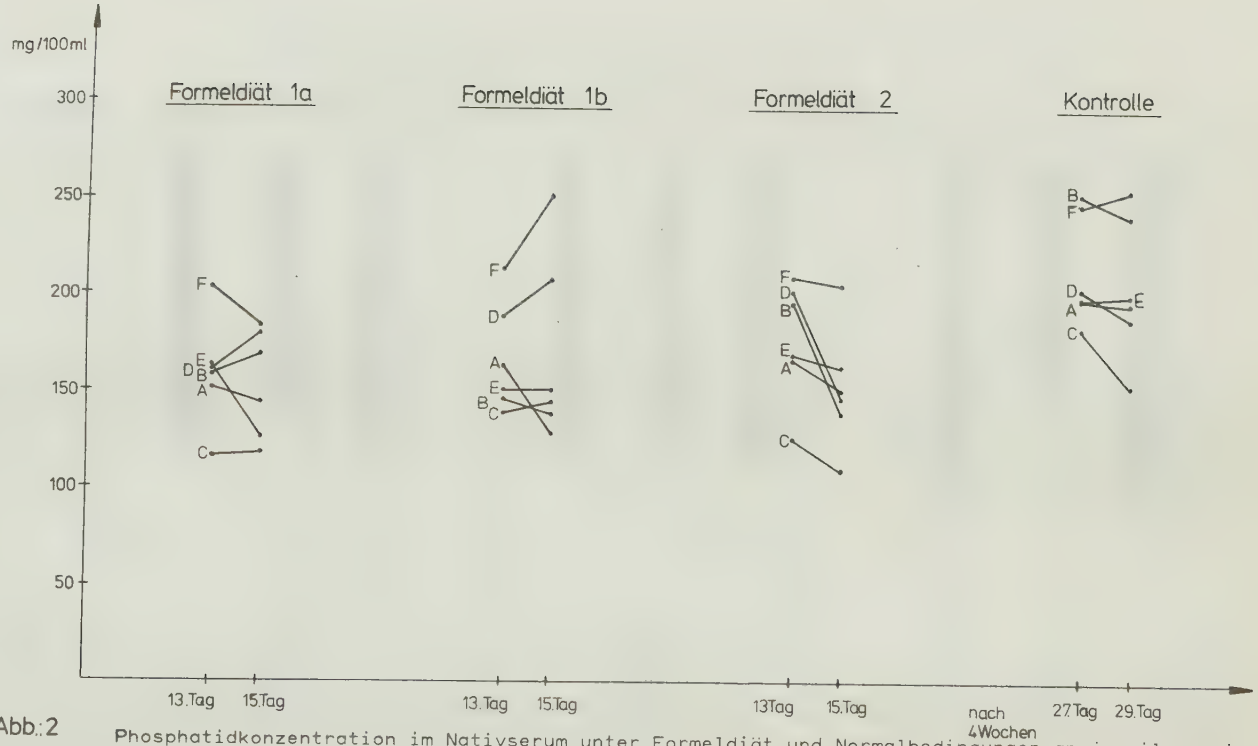


Abb.: 2 Phosphatidkonzentration im Nativserum unter Formeldiät und Normalbedingungen an jeweils zwei Bestimmungstagen am Ende jeder Versuchsperiode.

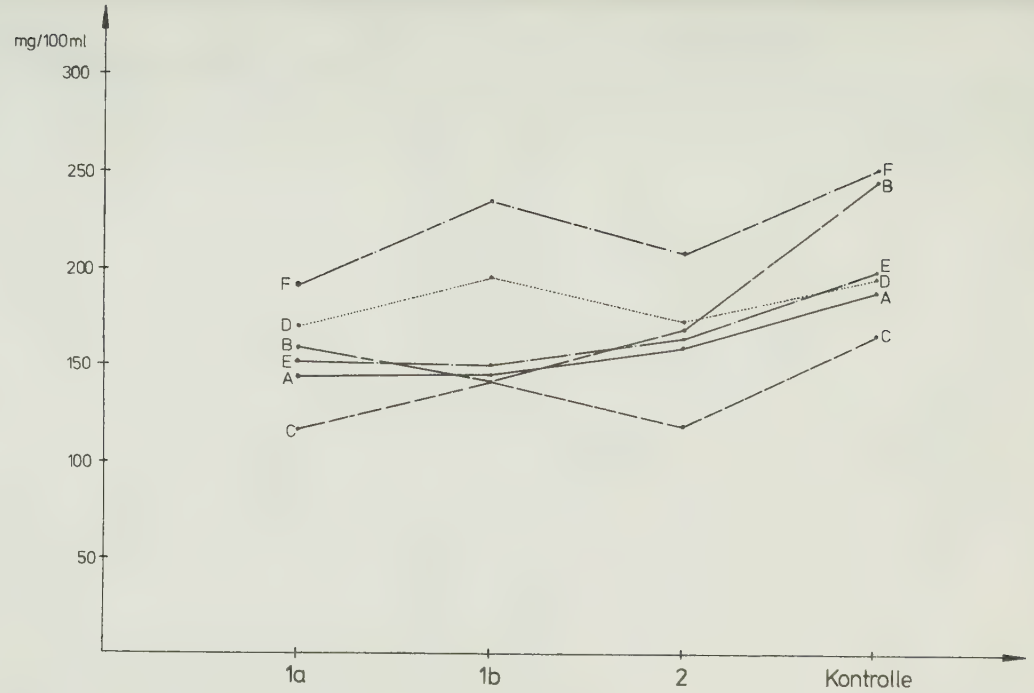


Abb. 3 **Einfluß der drei verschiedenen Formeldiäten 1a, 1b und 2 auf die Konzentration der Phosphatide im Nativserum.**

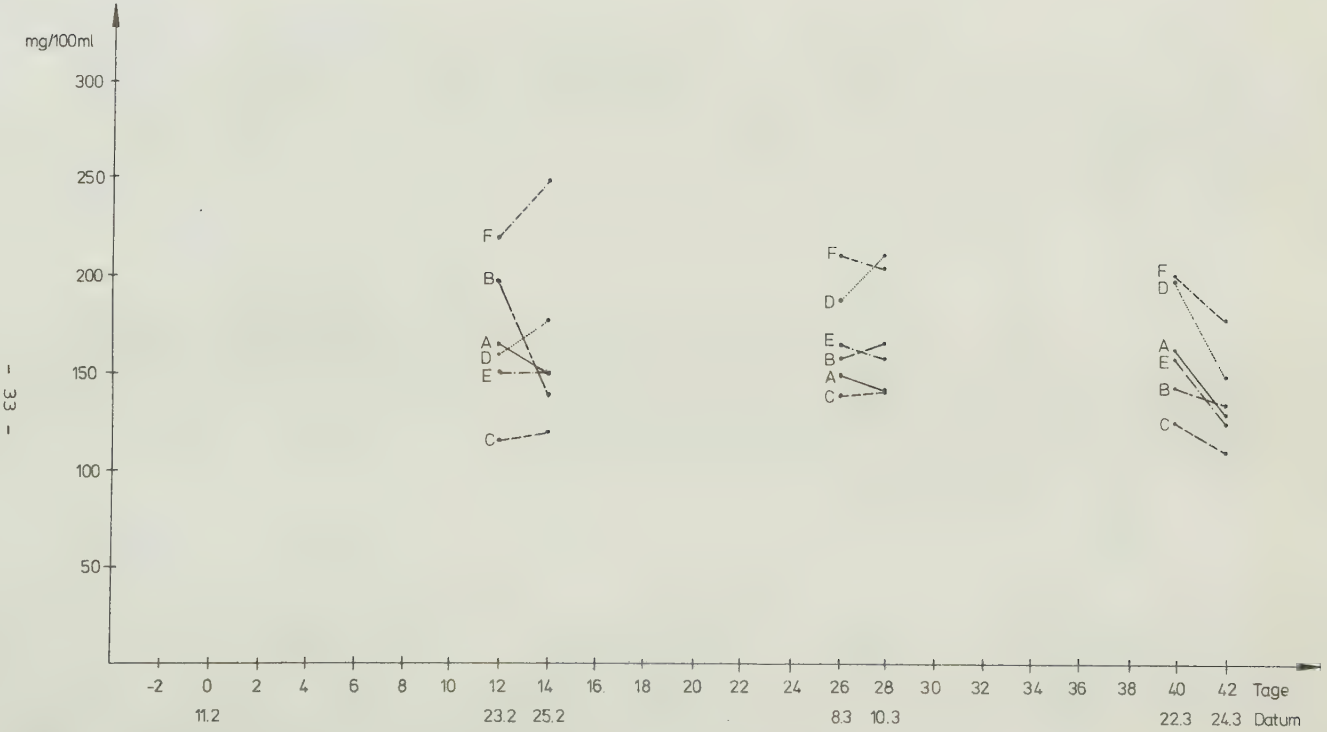


Abb.: 4 Phosphatidkonzentration im Nativserum im Verlauf des Versuchs.

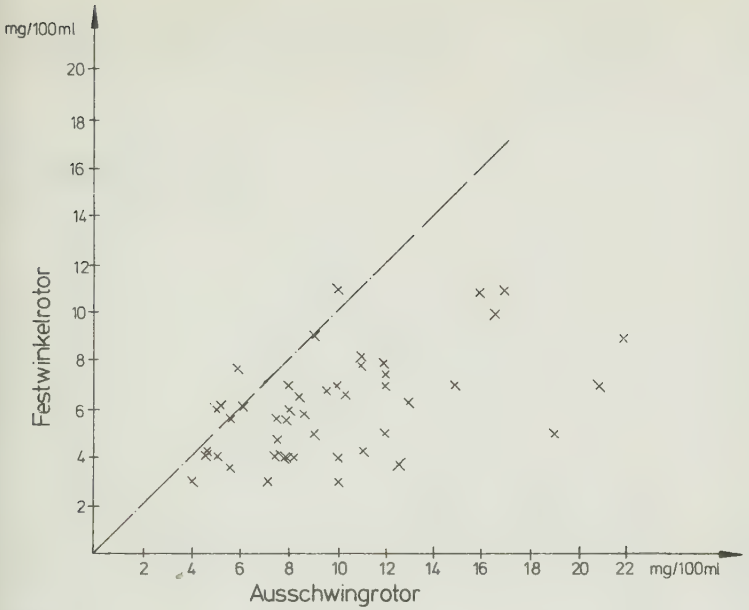


Abb.: 5 Phosphatidkonzentration aus der VLDL-Fraktion
Vergleich zwischen Festwinkel- und Ausschwingrotor

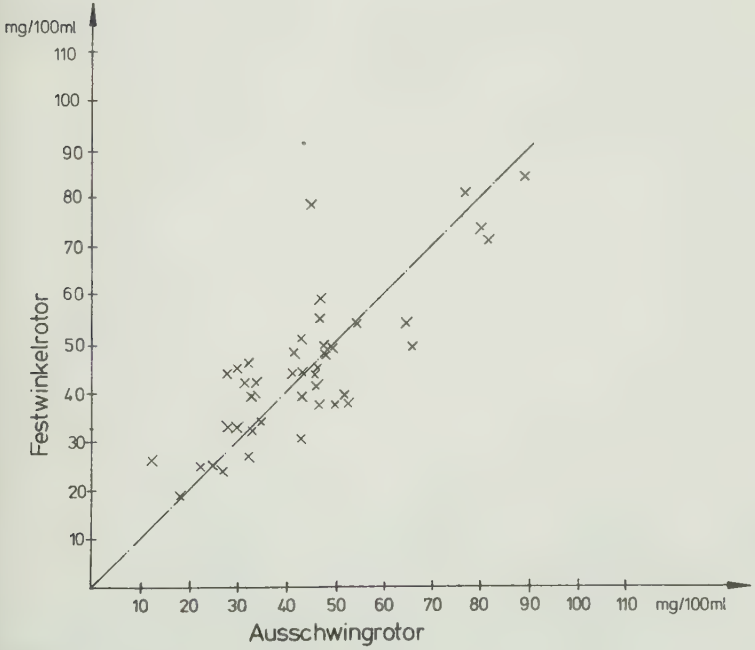


Abb.: 6 Phosphatidkonzentration aus der LDL-Fraktion
Vergleich zwischen Festwinkel- und Ausschwingrotor

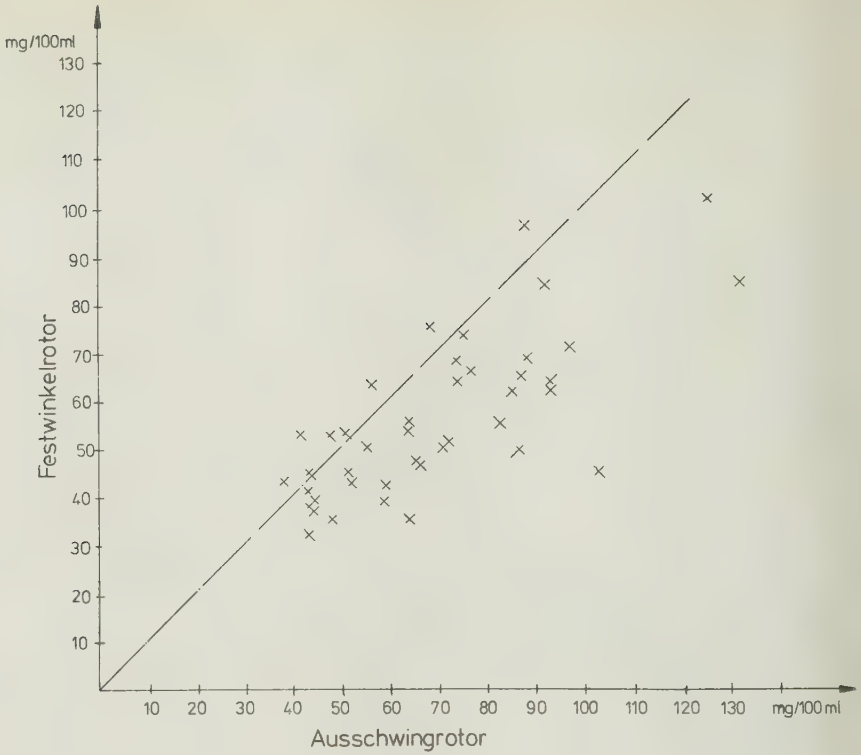
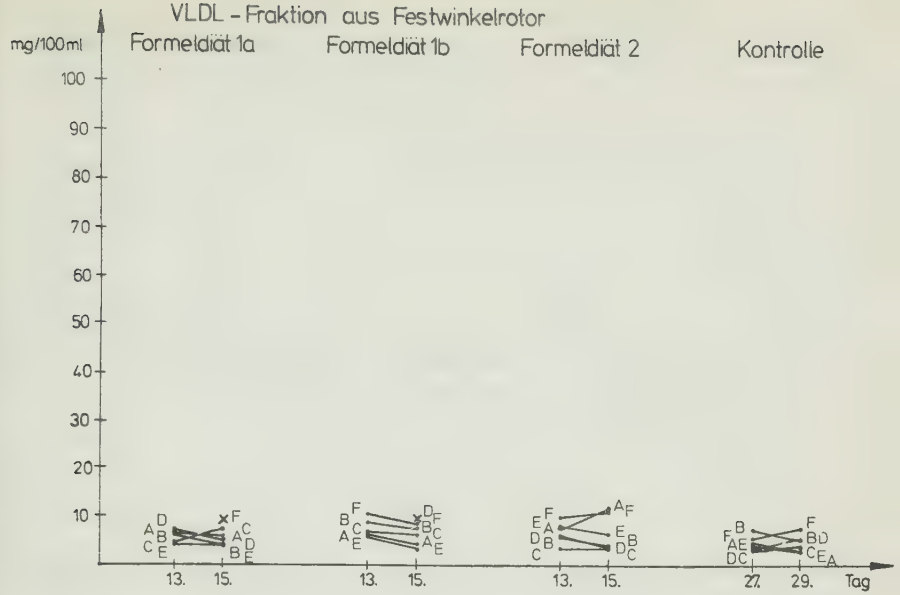


Abb.: 7 Phosphatidkonzentration aus der HDL-Fraktion
Vergleich zwischen Festwinkel- und Ausschwingrotor



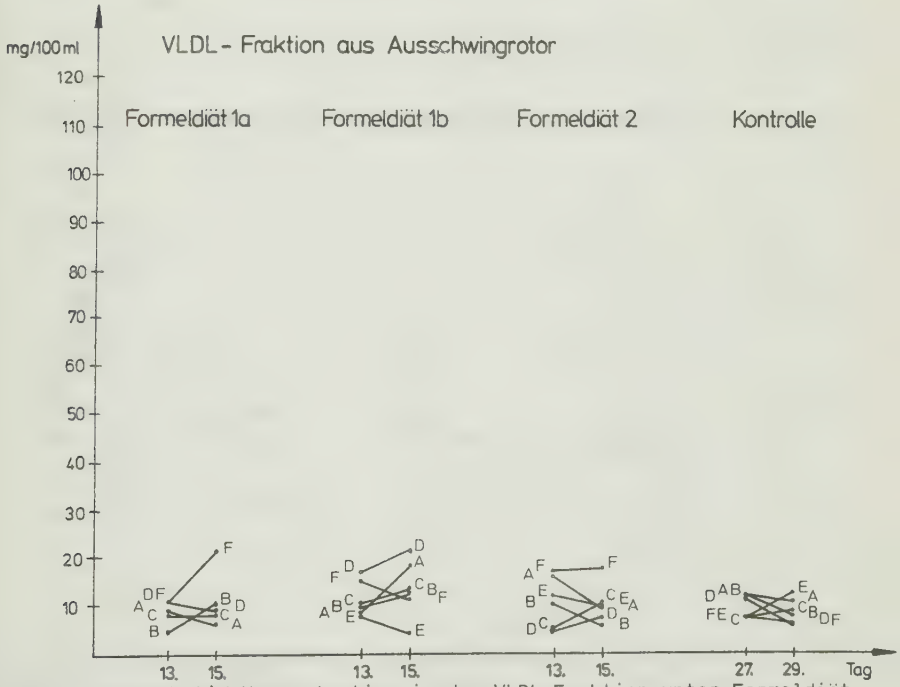
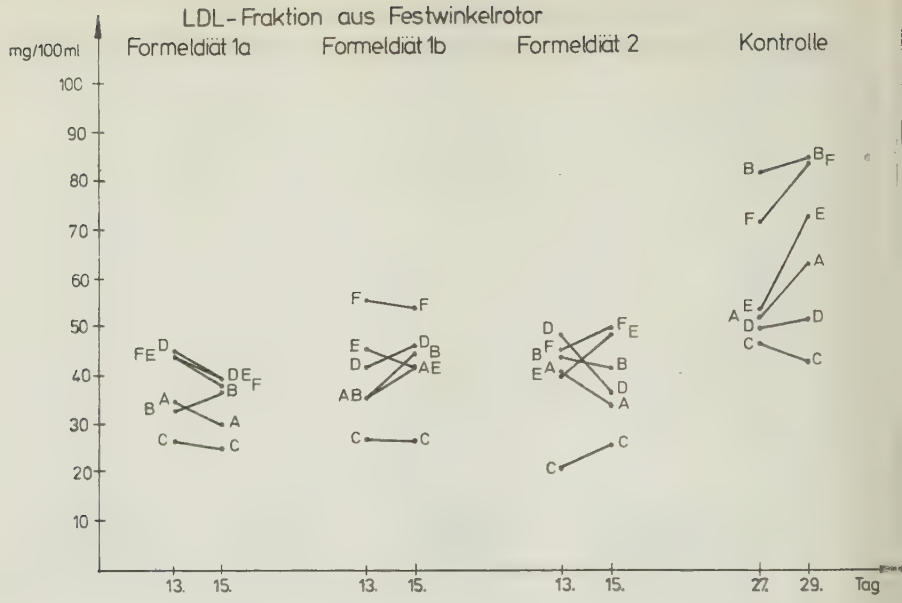


Abb.: 8 Phosphatid-Konzentration in der VLDL-Fraktion unter Formeldiät und Normalbedingungen.



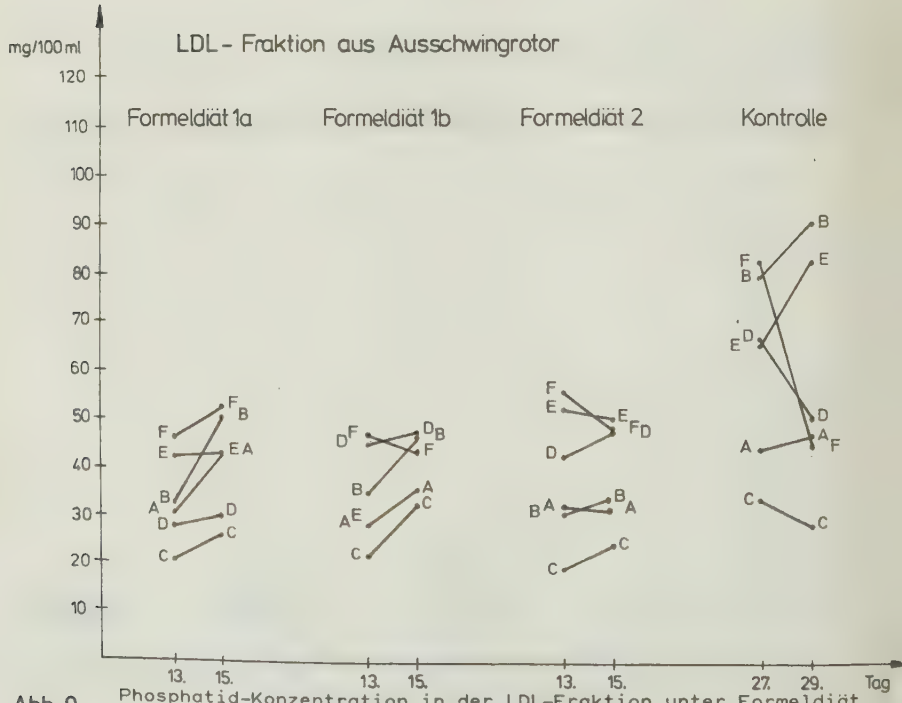
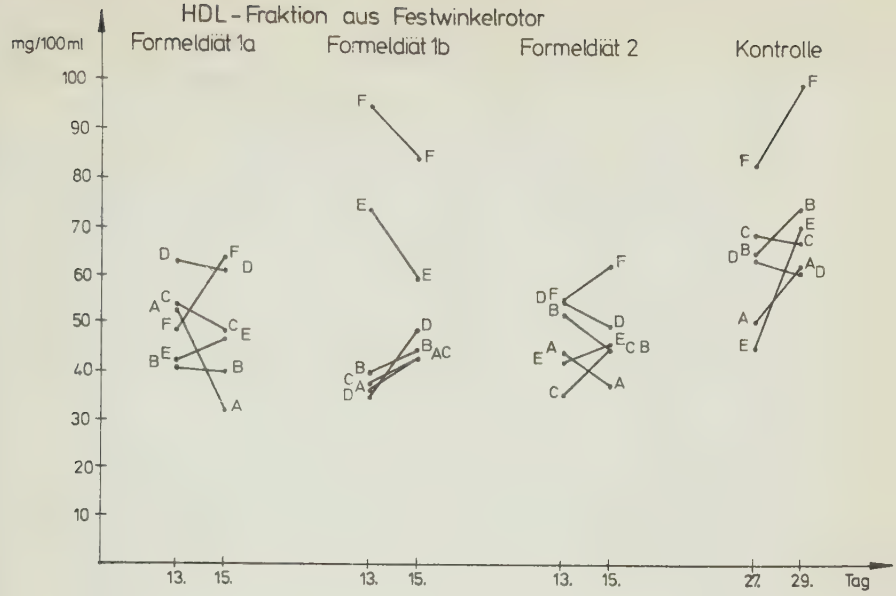


Abb.:9 Phosphatid-Konzentration in der LDL-Fraktion unter Formeldiät und Normalbedingungen.



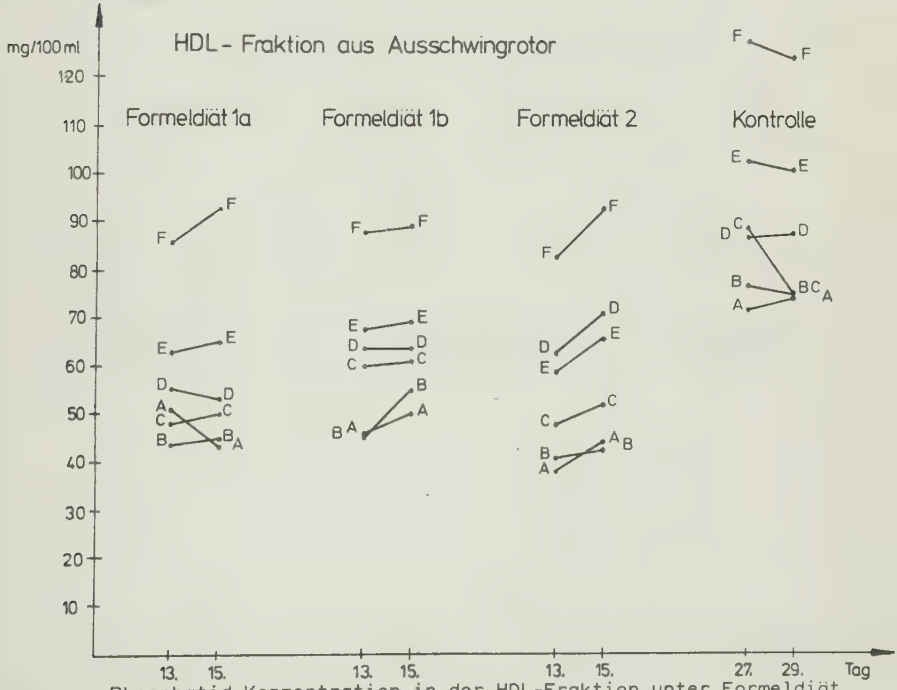


Abb.: 10 Phosphatid-Konzentration in der HDL-Fraktion unter Formeldiät und Normalbedingungen.

VI. L I T E R A T U R N A C H W E I S

1. Ahrens E. H., Kunkel H. G.: J. exp. Med. 90 (1949) 409
2. Ahrens E. H.: Nutritional factors and serum lipid levels. Seminar in atherosclerosis. Am. J. Med. 23, 928 (1957)
3. Böhle, Wenzel, Breddin: Giornale dell´Arteriosclerosi 5,371 (1967)
4. Connor, Stone, Hodges: The interelated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels. J. clin. Invest. 43 (1964) 1691.
5. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Ernährungsbericht 1972.
6. Ditschuneit H., Faulhaber J. D., Beil J., Pfeiffer E. F.: Veränderungen des Stoffwechsels bei Nulldiät. Internist 11, 176 (1970)
7. Dixon, Quart: J. exp. Physiol. 43 (1958) 139.
8. Furman R. H., Howard R. P., Brusco O. J., Alaupovic P.: Effects of medium chain triglycerids (MCT) on serum lipis and lipoproteins in familial hyperchylomicronemia and dietary carbohydrate accentuated lipemia. J. Lab. clin. Med. 66, 912 (1965)
9. Glomset J. A.: The plasma lecithin:cholesterol acyl transferase reaction. J. Lipid Res. 9, 155 (1968)
10. Groen J., Tjiong B. K., Kamminga C. E., Willerbrands A. F.: Influence of nutrition, individuality and some other factors including various forms of stress on serum cholesterol. Voeding 13, 556 (1952)
11. Hanakan D. J.: The chemistry and biochemistry of phopholipids. In: Metabolism of lipids as related to atherosclerosis (ed. F. A. Kumerow) 143 - 154. Springfield (1965).
12. Havel R. J., Eder H. A., Bragdon J. H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J. clin. Invest. 34, 1345 (1955).
13. Kannel, Dawber, Kagan: Factors of risk in the development of coronary heart disease. Am. int. Med. 55, 33 (1961)

14. Kannel, Widmer, Dawber: Gefährdung durch koronare Herzkrankheit. Schweiz. med. Wschr. 95, 18 (1965)
15. Kannel: Lipid profile and the potential coronary victim. Americ. J. clin. Nutrition 24, 1074 (1971)
16. Keys, Anderson, Grande: Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. Lancet 2, 959 (1957)
17. Keys: Diet and the epidemiology of coronary heart disease. J. Amer. med. Ass. 164, 1912 (1957).
18. Keys, Anderson, Grande: Serum cholesterol response to changes in the diet. Part IV. Metabolism 14, 776 (1965)
19. Keys, Parlim: Serum cholesterol response to changes in the dietary lipids. Amer. J. clin. Nutr. 19, 175 (1966).
20. Kinsell L. W., Partridge J., Boling L., Morgan S., Michaels G.: Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels. J. clin. Endocrinol. 12 909 (1952)
21. Lasch H. G.: EPL and hemostasis. In: Phospholipide in Biochemie, Experiment und Klinik. Ed.: Schettler. Thieme, Stuttgart (1972)
22. Norum K. R., Glomset J. A., Gjone E.: Familial lecithin: cholesterol acyl transferase deficiency. In: The metabolic basis of inherited Disease (Ed. by Stanbury, Wyngaarden, Fredrickson) Mc Graw-Hill. New York (1972) p. 531 - 544.
23. Pátelsky, Waligora, Szulc: Demonstration and some properties of the phospholipase, lipase and cholesterol esterase from the aortic wall. J. Atheroscler. Res. 7, 453 - 461 (1967).
24. Pezold F. A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961).
25. Rossiter R. J.: Biochemistry of phosphatides. In: Lipids and lipidoses (ed. G. Schettler) Springer, Heidelberg, Berlin, New York (1967) p. 93 - 121.
26. Schettler G., Seidel D.: Plasmalipoproteine - Funktion und Charakterisierung. In: Fettstoffwechselstörungen. Thieme, Stuttgart (1971) p. 24 - 44.

27. Schilling F. J., Christakis G., Orbach A., Becker W. B.: Serum cholesterol and triglyceride. An epidemiological and pathogenetic interpretation. Amer. J. clin. Nutrit. 22, 133 - 138 (1969).
28. Seidel D., Alaupovic P., Furman R. H.: A Lipoprotein characterizing obstructive jaundice. J. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. J. clin. Invest. 48 (1969) 1211.
29. Seidel D.: Die Plasmalipoproteine. Charakter und klinische bedeutung. Dtsch. med. J. 22, 445 (1971).
30. Spitz M., Mishkel M. A.: Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins. J. clin. Invest. 48 (1969) 78
31. Stroink J. B. A.: Composition and consumption of dietary fats in USA, Unidet Kingdom and Common Market Countries in 1961. Nutr. Diets 9, 56 - 66 (1967).
32. Undeutsch D.: Lipoproteine. In: Fettstoddwechselstörungen. Physiologie und Pathophysiologie. Editiones "Roche". Hoffmann-La Roche AG, Grenzach (1974) p. 75 - 90.
33. Undeutsch D.: sie 32. Normwerte. p. 155 - 170.
34. Viikari J., Pelliniemi T.: Fractionation of plasma lipoproteins by density gradient centrifugation in swing-aut rotors. Scand. J. clin. Lab. Invest. 34, 67 - 73 (1974)
35. Vogelberg K. H., Gries F. A.: Tri-di-monoglyceride im menschl. Serum und ihre Beziehung zum Lipoproteidspektrum. Klin.Wschr. 48, 227 - 231 (1970)

Herrn Prof. Dr. med. G. Wolfram möchte ich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und wissenschaftliche Beratung, Frau R. Fischer für die freundliche Unterweisung bei den experimentellen, labortechnischen Arbeiten danken.

LEBENSLAUF

Ich, Susanne Schaffer, wurde am 17. Februar 1953 in Pöcking, Kreis Starnberg, als Tochter des Verwaltungsangestellten Friedrich Schaffer und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Wastian geboren. Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Oberalting-Seefeld, von 1963 bis 1972 das Elsa-Brandström-Gymnasium in München. Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München mein Medizinstudium.

Im Sommer 1974 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im Sommer 1975 den ersten Teil, im März 1978 den zweiten Teil und im April 1979 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.